



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA



GABRIEL PINHEIRO GUIMARÃES

ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS: VISÃO
GERAL DA NOVA DIRETRIZ DA ANVISA

DIADEMA

2020

GABRIEL PINHEIRO GUIMARÃES

ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS SINTÉTICOS: VISÃO
GERAL DA NOVA DIRETRIZ DA ANVISA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia, do Instituto
de Ciência Ambientais, Químicas e
Farmacêuticas da Universidade Federal de
São Paulo – Campus Diadema.

Orientador: Profa. Dra. Helena Onishi Ferraz

DIADEMA

2020

GUIMARAES, GABRIEL PINHEIRO

Estabilidade de medicamentos sintéticos: visão geral da nova
diretriz da Anvisa / GABRIEL PINHEIRO GUIMARAES. – – Diadema,
2020.

47 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2020.

Orientadora: HELENA ONISHI FERRAZ

1. Estabilidade de medicamentos sintéticos. 2. Legislação. 3.
Anvisa. 4. Alinhamento Internacional. I. Título.

Gabriel Pinheiro Guimarães

Estabilidade de medicamentos sintéticos: visão geral da nova diretriz
da Anvisa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciência Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em: 02/10/2020

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Helena Onishi Ferraz – Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Paulo Roberto Regazi Minarini – Universidade Federal de São Paulo

Profa. Dra. Maria Teresa Junqueira Garcia – Universidade Federal de São Paulo

Dedicatória

À minha professora orientadora Dra. Helena, pela paciência durante a orientação, incentivo e todo o suporte que tornaram possível a conclusão desta monografia.

À minha mãe, Karina, que nunca mediu esforços para que eu chegasse até essa etapa da minha vida. Você é minha inspiração.

Aos meus irmãos de república, Daniella, Danilo, Igor e João Victor, por sempre estarem ao meu lado para me incentivar, animar e colocar de volta no caminho, vocês foram fundamentais nesta trajetória.

Aos meus amigos Bruno, Débora, Guilherme, Gustavo, Ivy, João Antonio, Larissa, Lissa, Mariana, Moab, Nathalia e Rodrigo, por compreenderem minha ausência e por estarem sempre presente quando eu precisava de amigos para descontraír.

À minha namorada, Clara, por ser minha parceira de todos os momentos, pelas inúmeras frases de apoio e por nunca ter soltado minha mão quando eu precisei.

Ao meu irmão, pela compreensão, incentivo e apoio desde sempre.

À banca examinadora pela disponibilidade e por aceitarem o meu convite.

**“O insucesso é apenas uma oportunidade
para recomeçar com mais inteligência.”**

Henry Ford

RESUMO

Em 07 de novembro de 2019 foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, que substitui a Resolução – RE nº 01, de 29 de julho de 2005, tendo, como função, prover novos direcionamentos às indústrias produtoras de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos no que se diz respeito aos estudos de estabilidade. O presente trabalho visou contextualizar a importância do estudo de estabilidade, os motivos pelos quais houve a necessidade de substituição da norma anterior, e realizou um estudo comparativo entre as duas legislações sobre os itens mais importantes que sofreram alteração. O alinhamento com as diretrizes internacionais se mostra imprescindível em um mundo globalizado, como o de hoje. Por mais que a publicação da RDC 318/2019 promova impacto ao setor regulado no que se diz respeito a mão-de-obra, recursos e adequação, a nova norma facilita a previsibilidade das obrigações por parte das indústrias, harmonização dos requerimentos globais, permitindo maior exportação de medicamentos de indústrias nacionais, maior importação de medicamentos de indústrias multinacionais, portanto maior acesso da população a medicamentos seguros e eficazes.

Palavras-chave: estabilidade de medicamentos sintéticos. legislação. Anvisa. alinhamento internacional

ABSTRACT

In November 7, 2019 was published the Collegiate Board Resolution No 318, of November 6, 2019, which replace the Resolution No 01, of July 219, 2005, having as function of providing new directions to the drug manufactures and active pharmaceutical ingredients industries with regard to stability studies. The present work aimed to contextualize the importance of the stability study, the reasons why there were the need to replace the previously standard, and carried out a comparative study between the two legislations on the most important items that have changed. Alignment with international guidelines is essential in a globalized world, such as today. While the publication of RDC 318/2019 promotes an impact on the regulated sector in terms of labor, resources and adequacy, the new standard facilitates the predictability of obligations by industries, the harmonization of global requirements, allowing greater export of medicines from national industries, greater import of medicines from multinational industries, therefore greater access by the population to safe and effective medicines.

Keywords: synthetic drug stability. legislation. Anvisa. international alignment

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVO.....	12
3 METODOLOGIA.....	13
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
4.1 Contextualização.....	13
4.1.1 Anvisa e suas responsabilidades.....	15
4.2. Sobre o ICH.....	19
4.2.1 Anvisa como membro do comitê gestor do ICH.....	19
4.3 Estabilidade: alinhamento da Anvisa com ICH.....	20
4.3.1 Do que tange as disposições gerais.....	23
4.3.2 Do que tange a definições.....	23
4.3.3 Do que tange a determinação do prazo de validade.....	25
4.3.3 Do que tange os estudos de estabilidade.....	30
4.3.3.1 Do que tange o estudo de estabilidade acelerado.....	34
4.3.3.2 Do que tange o estudo de estabilidade de longa duração.....	35
4.3.3.3 Do que tange o estudo de estabilidade de acompanhamento.....	36
4.3.3.4 Do que tange o estudo de fotoestabilidade.....	37
4.3.3.5 Do que tange o estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição.....	37
4.3.3.6 Do que tange o estudo de estabilidade em uso.....	38

4.3.3.7 Do que tange o estudo de degradação forçada.....	40
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

No decorrer dos últimos 70 anos a expectativa média de vida da população mundial aumentou de 46 para 72 anos em ambos os sexos e esta tendência será mantida para os próximos anos (United Nations, 2019).

Um dos motivos para a melhora da expectativa de vida foi, e continua sendo, o avanço na medicina com o desenvolvimento de novas entidades moleculares (medicamentos cujo princípio ativo não era comercializado no país) para enfrentar as diversas doenças que acometem a população (LICHTENBERG, 2005).

No Brasil, o crescimento da expectativa média de vida foi possível devido a ações na área de atenção básica como combate à desnutrição, redução da mortalidade materna e infantil, enfrentamento das doenças crônico-degenerativas e das chamadas mortes violentas. O acesso a vacinas e medicamentos gratuitos também contribuíram de forma significativa para esse resultado (CHIORO, 2014).

Os medicamentos e outras tecnologias em saúde são elementos chaves no Sistema de saúde do país, impactando diretamente na prevenção de doenças e no cuidado em saúde (VASCONCELOS et al., 2017).

Com o aumento do número de idosos na população brasileira, fomentou-se a procura por medicamentos, isto é, crescimento no consumo, notadamente para doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e problemas de articulação, o que gerou uma demanda natural aos produtos farmacêuticos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Assim, o Brasil se tornou o segundo maior mercado farmacêutico entre os países emergentes, com uma expectativa de crescimento econômico entre 7-10% anualmente até o ano de 2020 (AFONSO et al., 2015). Com isso, a indústria farmacêutica avolumou sua produção e a comercialização, gerando a necessidade de normas reguladoras das atividades de produção e comércio de medicamentos (NISHIDA et al., 2017).

Tais produtos devem possuir eficácia e segurança atestadas e garantidas durante todo seu prazo de validade. No Brasil, essa garantia deve ser realizada pela indústria detentora do registro do medicamento, e o órgão responsável por regular as atividades da indústria é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

De acordo com a Agência, medicamentos são produtos especiais produzidos com a finalidade de diagnosticar, prevenir, curar doenças ou aliviar seus sintomas e o efeito do medicamento se deve a uma ou mais substâncias ativas com propriedades terapêuticas reconhecidas cientificamente, que fazem parte da composição do produto (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010) e, desde a sua pesquisa e desenvolvimento, até a sua produção e comercialização, os medicamentos seguem normas rígidas para poderem ser utilizados (Agência..., 2010).

Dentro do tempo de validade do produto farmacêutico, vários processos podem prejudicar a sua estabilidade, dentre eles destacam-se a degradação, gerando compostos tóxicos que comprometem a segurança e/ou eficácia, as alterações nas propriedades físico-químicas dos excipientes, as quais podem modificar o perfil de liberação do fármaco, comprometendo a segurança e/ou eficácia, as mudanças no estado sólido de um fármaco (polimorfismo), que podem alterar suas propriedades físico-químicas, com isso sua velocidade ou quantidade de dissolução, comprometendo, então, sua eficácia, segurança, o crescimento de micro-organismos, podendo causar infecções, comprometendo a segurança (Agência..., 2019).

Assim, dentre os vários estudos que são realizados para detalhar a qualidade, segurança e eficácia de um medicamento, tem-se o estudo para atestar a estabilidade, que, de acordo com a *World Health Organization* (WHO), é a habilidade de um produto farmacêutico de manter suas propriedades (químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas) dentro dos limites especificados durante seu prazo de validade (*World Health Organization*, 1996).

Estas propriedades necessitam ser controladas e avaliadas, portanto, um estudo de estabilidade é obrigatório em várias etapas do ciclo de vida de um medicamento. Tais estudos baseiam-se na avaliação de certos parâmetros, tanto nas condições intencionais de armazenamento do produto, quanto em condições extrapoladas para poder prever o comportamento do medicamento. E, ainda, auxiliam a comprovar que o produto possui qualidade, segurança e eficácia, tanto em um primeiro registro quanto em mudanças pós-registro (ex.: alteração de local de fabricação de um medicamento), que o prazo de validade estabelecido, modificado ou confirmado está adequado e que toda a formulação (incluído os excipientes) e as embalagens utilizadas estão adequadas para a estabilidade do produto (Agência..., 2019).

Como parâmetros, destacam-se: fatores extrínsecos como temperatura, umidade e luz e fatores intrínsecos como propriedades físicas e químicas das substâncias ativas e dos excipientes, forma farmacêutica, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (BRASIL, 2019a). A avaliação dos produtos de degradação de um medicamento formados pela ação da temperatura, luz, estresse oxidativo, meio ácido ou básico e outros, é feita pelo estudo de degradação forçada. É a partir o estudo de degradação forçada que a indústria consegue ter maior subsídio para identificar métodos indicativos de estabilidade com especificidade e seletividade adequada (BRASIL, 2015), garantindo que os mesmos não ultrapassem um nível que comprometa a eficácia e segurança do medicamento (DA COSTA et al., 2018).

Sendo as técnicas analíticas de grande importância para a realização dos testes preditivos e comprobatórios da estabilidade, é imprescindível que métodos empregados sejam indicativos da estabilidade, sendo capazes de distinguir as substâncias ativas de qualquer produto de degradação que venha a ser formado durante o armazenamento do produto. Ainda, devem ser sensíveis o bastante para detectar e quantificar um ou mais produtos de degradação (CARSTENSEN, 2000).

O mundo é dividido em 4 zonas climáticas (I-IV), delimitado de acordo com os critérios de temperatura e umidade e, ainda, a subdivisão da zona climática IV em IVa (temperatura média 30°C e umidade relativa 65%) e IVb (temperatura média de 30°C e umidade relativa de 75%), para acomodar as regiões quentes e úmidas (WHO, 2004). O Brasil está classificado dentro da zona IVb e, portanto, os estudos de estabilidade de longa duração e acompanhamento devem ser realizados nas condições da referida zona climática (WHO, 2015) (BRASIL, 2019a).

Diante destas considerações, é pertinente o estudo sobre a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318 de 6 novembro de 2019, recentemente publicada pela Anvisa, realizando uma abordagem histórica sobre seu processo de criação e as suas principais diretrizes.

2 OBJETIVO

O objetivo do trabalho foi contextualizar sobre os motivos que culminaram na publicação da RDC nº 318 de 2019, bem como comparar as principais alterações em relação aos

requisitos para os estudos de estabilidade de medicamentos sintéticos que antes eram exigidos pela Resolução RE nº 01 de 29 de julho de 2005.

3 METODOLOGIA

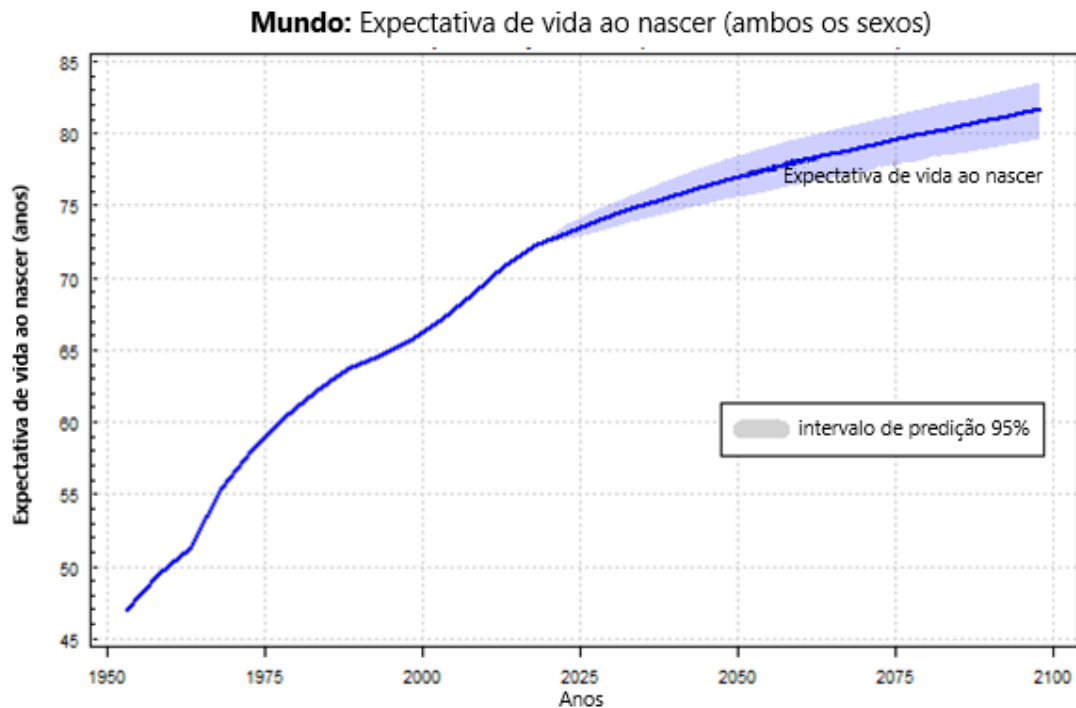
Para composição deste trabalho realizou-se um levantamento da literatura, por meio da utilização das seguintes bases de dados: PubMed, Google Acadêmico e Periódicos da CAPES, considerando o período de 2010 até 2020. Foram verificados compêndios oficiais, como a Farmacopeia Brasileira, e também regulamentações e diretrizes nacionais e internacionais como Anvisa, FDA, EMA, ICH e WHO, utilizando-se as seguintes palavras-chave, em português e inglês: estabilidade, medicamentos, degradação forçada, Anvisa e ICH.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Contextualização

A expectativa média de vida da população aumentou de 46 para 72 anos (para ambos os sexos combinados), de acordo com dados da *United Nations* (UN), e as projeções mostram que a expectativa aumentará cada vez mais (Figura 1) (*United Nations*, 2019).

Figura 1: Expectativa de vida ao nascer (ambos os sexos combinados) no mundo, de 1950 e estimado até 2100.



Fonte: Adaptado de UN, Divisão de População, 2019. Disponível em <<https://population.un.org/wpp/Graphs/900>>

A melhoria na condição de vida da população muito se deve ao aumento da produção e do comércio de medicamentos e do acesso dos indivíduos aos respectivos produtos farmacêuticos. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi e continua sendo a maior conquista da população no que se diz respeito ao acesso aos medicamentos. Criado em 1988 pela Constituição Federal e efetivado pela Lei Orgânica de Saúde Nº8.080 de 1990, o SUS é constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público (BRASIL, 1990), e a ele foi atribuída a função de formular uma política de medicamentos (Art. 6º inciso VI), culminando na publicação da Portaria Nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, a qual aprova a Política Nacional de Medicamentos (PNM).

A PNM apresenta 3 principais finalidades: aprimorar o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais; promover o uso racional dos medicamentos; e garantir

a necessária segurança, eficácia e a qualidade dos medicamentos (BRASIL, 2007). Dentre suas diretrizes para alcançar os objetivos, podem ser destacados, a regulamentação Sanitária de Medicamentos e a Garantia da Segurança, Eficácia e Qualidade dos Medicamentos, pois têm como marco fundamental a criação da Anvisa (VASCONCELOS et al., 2017).

4.1.1 Anvisa e suas responsabilidades

Criada em 26 de janeiro de 1999, pela Lei 9.782, a Anvisa detém a responsabilidade de “proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária (Agência..., 2020a), e age por meio de normas (ex. Instruções Normativas e Resoluções da Diretoria Colegiada) regendo os requisitos mínimos que cada empresa, relacionada a produção e comércio de medicamentos, deve cumprir. As normas são criadas e editadas para suprir uma necessidade existente.

Como um exemplo de criação de norma, tem-se a elaboração da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 348 de 17 de março de 2020, que, diante o cenário pandêmico em decorrência do SARS-CoV-2 (novo Coronavírus), a Anvisa observou a necessidade de definir novos critérios e procedimentos excepcionais para avaliação de registros e mudanças pós-registros de medicamentos e produtos biológicos (BRASIL, 2020). Esta foi uma das medidas que a Anvisa encontrou para se antecipar de um provável cenário de desabastecimento de medicamentos e produtos para saúde essenciais, já que o fornecimento pelas indústrias poderia sofrer ruptura por conta da pandemia, e, também, como uma forma de ampliar o acesso aos dispositivos para diagnóstico *in vitro* da doença (Agência..., 2020b). Como um exemplo de atualização, tem-se a revisão da Resolução 01 de 29 de julho de 2005, sobre o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, motivada pela necessidade de fornecer melhores subsídios e diretrizes e harmonizar o entendimento da Agência com o estabelecido internacionalmente, pois, por conta da existência de várias não-conformidades encontradas em estudos de estabilidade de medicamentos sintéticos, muitos pleitos do setor regulado foram indeferidos (Agência..., 2016).

O Brasil, sendo avaliado como um ótimo mercado para a indústria farmacêutica, interessou as indústrias multinacionais, expandindo o comércio de seus medicamentos para dentro do território brasileiro (HUYNH-BA. 2018). Além do aumento na importação de produtos

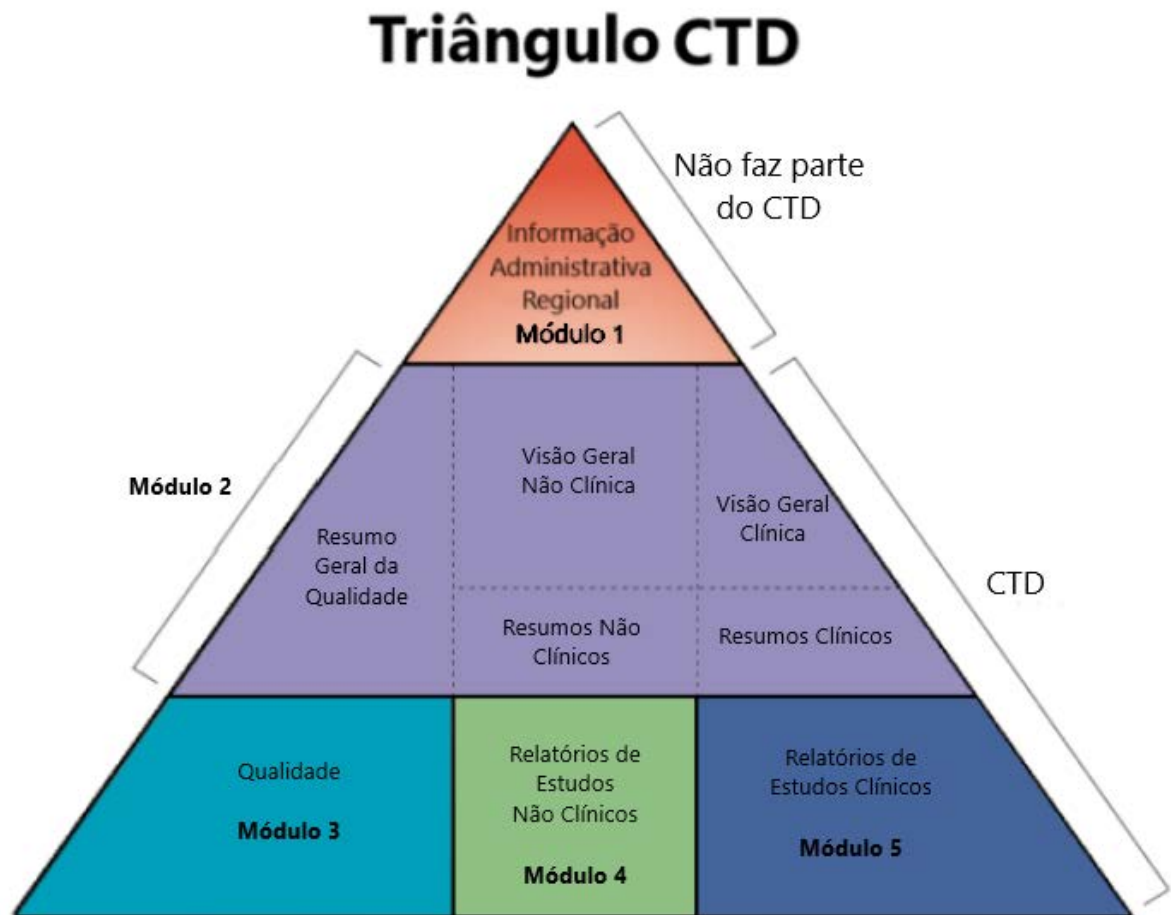
farmacêuticos, a atuação internacional das indústrias nacionais apresentou um importante acréscimo em termos de exportação, resultando em um crescimento de 588,57% entre o período de 1997 e 2014 (NISHIDA et al., 2017).

As indústrias multinacionais se depararam com uma diferença muito grande em relação aos requisitos a serem cumpridos, tanto operacional quanto em relação a documentação para poder registrar, fabricar e/ou comercializar seus produtos no país, comparado com as condições internacionais que os mesmos vinham cumprindo (HUYNH-BA, 2018).

Em muitos dos casos, internacionalmente, as empresas cumprem com as premissas do *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), e apresentam a documentação no formato do *Common Technical Document* (CTD). Porém, quando adentravam no cenário regulatório brasileiro, deveriam cumprir as normativas da Anvisa, que não estavam muito alinhadas com o ICH, além de que a estrutura da documentação, no Brasil, se dá basicamente em parte administrativa e parte técnica, sendo a última correspondente aos módulos 2-5 do CTD.

O CTD revolucionou o processo de revisão regulatória e, para a indústria, eliminou a necessidade de reformatação da informação enviada, dentro de um processo, para as diferentes autoridades regulatória. A Anvisa está trabalhando para implementá-lo, conforme Guia para Organização do Documento Técnico Comum (CTD) Para o Registro e Pós-Registro de Medicamentos, publicado em 14/08/2019, e, atualmente, o projeto se encontra na fase de testes. A informação dentro do CTD é organizada em 5 grandes módulos (Figura 2):

Figura 2: Representação diagramática da organização do *Common Technical Document – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*



Fonte: Adaptado de ICH, 2019. Disponível em: https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD_triangle.pdf

- Módulo 1: Contempla as informações específicas de cada região (cada país tem suas especificidades, por exemplo os formulários de petição, bulas, rotulagens propostas, e é neste módulo que tais informações são apresentadas para a autoridade regulatória);
- Módulo 2: Módulo comum para todas as regiões. Contempla a introdução geral do medicamento (classe farmacológica, mecanismo de ação, uso clínico proposto) e os resumos dos documentos técnicos (resumos não clínicos, clínicos e da qualidade);

- Módulo 3: Módulo comum para todas as regiões. Contempla as informações detalhadas sobre a qualidade (Química, Produção e Controle – CMC -);
- Módulo 4: Módulo comum para todas as regiões. Contempla as informações detalhadas sobre os estudos não clínicos (farmacologia, farmacocinética e avaliação toxicológica);
- Módulo 5: Módulo comum pra todas as regiões. Contempla as informações detalhadas sobre os estudos clínicos.

O ICH, para elaboração e revisão dos seus guias, discute com as agências reguladoras e as indústrias para entender e avaliar as propostas (International Council for Harmonisation, 2020a). Já para o Brasil, quando as regulamentações foram criadas, durante os anos iniciais da Anvisa, os profissionais responsáveis pela elaboração das normatizações não tiveram a oportunidade de vivenciar os temas (BASTOS, 2020) ou discuti-los com o setor regulado, portanto o amadurecimento das normas se tornou essencial.

Desde então, a Anvisa vem trabalhando na atualização de seu acervo legislativo para melhor atender a população, o setor regulado, e a própria Agência.

Atualmente, existem 222 normas sobre os macrotemas medicamentos e insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e, dentre elas, 15 estão em revisão e a idade média do estoque regulatório, ou seja, o tempo que cada norma permanece vigente, é de 8,7 anos (Agência..., 2020c).

Em 2010, ao criar o seu Planejamento Estratégico para os 10 anos seguintes, a Anvisa trilhou seus passos para, dentre outros pontos, ser referência nacional e internacional na regulação e controle sanitário, conforme descrito na Iniciativa Estratégica 7 (Fortalecimento da atuação institucional da Anvisa no âmbito internacional) (PEREIRA, 2014). O objetivo da Anvisa em ser um Órgão de referência mundialmente somado ao almejo pelo ICH em expandir o alcance da influência de seus guias, culminou, em novembro de 2016, na incorporação da Anvisa como membro do ICH, totalizando 13 membros e 22 membros observadores.

4.2 Sobre o ICH

Os anos 60 e 70 experimentaram um grande aumento nas regulações e guias dentro dos países para realizar e reportar os dados de qualidade, segurança e eficácia de novos produtos farmacêuticos. Adicionalmente, ao mesmo tempo que essa robustez regulatória estava se consolidando, a indústria estava se tornando cada vez mais internacional, alcançando diversos mercados. Entretanto, as diferentes regulamentações em cada nação dificultaram a expansão das indústrias, devido a necessidade de duplicar vários testes pois havia muitos requisitos países-específicos (ICH, 2020b). Por conta deste cenário, a urgência de uma harmonização ficou evidente, já que a necessidade de adequação a requisitos países-específicos encarecia o preço do produto, além de atrasar a disponibilidade dos medicamentos à população. Com isso, várias discussões ocorreram entre o setor industrial farmacêutico e autoridades reguladoras que culminaram, em abril de 1990, na criação do *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), inicialmente chamada de *International Conference on Harmonisation* (ICH) (ICH, 2020b), antigamente focada na harmonização dos requisitos regulatórios entre Estados Unidos, Japão e países da Europa, e atualmente focada na expansão global desses quesitos, sendo considerado o principal fórum de harmonização dos requerimentos técnicos para registro de medicamentos.

4.2.1 Anvisa como membro do comitê gestor do ICH

Em 2015, a Anvisa iniciou como observadora do ICH, passando a ser membro regular em 2016 e, no segundo semestre de 2019, foi nomeada como o mais novo membro do Comitê Gestor do ICH. Ao se juntar ao comitê gestor, a Agência ganha poder para levar novas sugestões para discussões técnicas, opinar sobre questões administrativas e técnicas (além de facilitar as análises dos processos de registro/pós-registro das indústrias internacionais), e promover maior facilidade na exportação de produtos farmacêuticos pelas indústrias nacionais, visto que, por exemplo, os parâmetros de segurança e eficácia dos medicamentos produzidos no Brasil são comparativamente tão bons quanto os produzidos em países referências, como Estados Unidos e Japão, já que passam a seguir as mesmas diretrizes de desenvolvimento, fabricação e monitoramento de medicamentos (BASTOS, 2020). A Anvisa firmou o compromisso com o ICH de implementar todos os guias até os de nível 2 até final de 2021 (ARAUJO, 2020). O ICH definiu níveis de implementação de seus guias aos membros, sabendo que essa implementação

leva tempo para acontecer e gera um grande trabalho. Além disso, também reconhece que seus guias não têm uma importância equivalente, portanto definiu 3 níveis de implementação (ICH, 2019):

- Guias de nível 1: Q1 (estabilidade de medicamentos e IFAs), Q7 (boas práticas de fabricação de IFA) e E6 (boas práticas clínicas);
- Guias de nível 2: E2A, E2B, E2D (os três relacionados à Farmacovigilância), M4 (CTD) e M1 (terminologia MedDRA);
- Guias de nível 3: todos os demais guias.

4.3 Estabilidade: alinhamento da Anvisa com ICH

Conforme a necessidade de adequação aos guias do ICH devido ao compromisso quando da sua entrada como membro do Conselho (Agência..., 2017) e a motivação da revisão das diretrizes de estabilidade por conta das inúmeras não conformidades encontradas nos estudos, a Anvisa iniciou o processo de revisão da RE nº 01 de 29 de julho de 2005 (Agência..., 2016), que dispunha o Guia para Realização de Estudos de Estabilidade para medicamentos sintéticos, para se adequar aos Guias Q1 do ICH, o qual orienta sobre os requisitos dos estudos de estabilidade, com a proposta de alinhar e harmonizar o cenário regulatório com o entendimento internacional, e fornecer melhores subsídios e diretrizes para o setor regulado.

Cabe ressaltar também, que o aprimoramento legislativo muito se deu, dentre outros motivos, a partir do melhor entendimento acerca do tema estabilidade e de novas tecnologias que tornam cada vez mais rápidas, seletivas e exatas as técnicas de analíticas (FACCI et al., 2020). Esse aumento do rigor técnico é necessário para garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos (Agência..., 2016). A Anvisa realizou a Análise de Impacto Regulatório (AIR) da revisão da RE 01, de 9 de julho de 2005, em 2016, para entender os impactos que a atualização da norma traria, tanto para o setor regulado e para os cidadãos, quanto para a própria Agência (Agência..., 2016).

Para realizar a referida AIR, foram estabelecidos quatro indicadores para fins de avaliação dos impactos esperados da proposta sobre o Setor Regulado (Agência..., 2016):

- a) Indicador de Prestação de Informações: a Anvisa entende que as indústrias deverão fornecer mais informações, porém facilita o entendimento sobre quais e como as informações deverão ser obtidas e enviadas à Agência, diminuindo a quantidade de exigências e indeferimentos por conta de um estudo de estabilidade não adequado;
- b) Indicador de Obrigações para Exercício de Atividades: a Agência também entende que a atualização da regulamentação cria novas obrigações, além de ampliar as que já existiam;
- c) Indicador de Infraestrutura: a infraestrutura também sofre impacto com essa revisão, já que novos testes e maiores detalhamentos dos que já existem começam a ser requeridos. Possivelmente, há a necessidade da obtenção de novos equipamentos, como HPLC e espectrofotômetro e aumento das câmaras de estabilidade;
- d) Indicador de Recursos Humanos: a previsão da realização de um maior número de testes pode gerar a necessidade, também, de contratação de novos funcionários ou terceirização para o cumprimento da regulamentação.

A somatória dos impactos resulta em impacto negativo para o setor Regulado em relação aos novos requerimentos.

Em relação a avaliação dos impactos para a Anvisa, 5 indicadores foram analisados (Agência..., 2016):

- a) Custos ou despesas gerais: não há tendência de alterar as despesas da Agência em relação às inspeções sanitárias;
- b) Infraestrutura de TI: não há tendência de alterar a necessidade de nenhuma infraestrutura relacionada diretamente a TI;
- c) Infraestrutura física: não há tendência de alterar a necessidade de infraestrutura física;
- d) Recursos humanos: como a falta de clareza da RE 01/05 era um dos grandes motivos pelo qual as indústrias não apresentavam um estudo de estabilidade adequado e muitas exigências e indeferimentos eram decididos, era demandado um grande retrabalho por parte do corpo técnico e administrativo da Anvisa. Com a previsibilidade por parte das indústrias acerca do tema, as exigências e indeferimentos terão uma diminuição, diminuindo o impacto em recursos humanos;
- e) Arrecadação: os estudos de estabilidade não são motivos de arrecadação da Anvisa, portanto não há tendência de alterar a arrecadação de taxas.

A somatória dos impactos resulta em impacto positivo para a Anvisa em relação aos novos requerimentos.

No que se diz respeito a avaliação dos impactos para o cidadão, 4 indicadores foram analisados (Agência..., 2016):

- a) Disponibilidade: a nova normativa não prevê adequação retroativa dos produtos já registrados, portanto não haverá medicamentos retirados do mercado por efeito da nova legislação;
- b) Nível de informação e/ou requisitos de qualidade e segurança: por existência de certas indefinições quanto aos estudos de estabilidade, há também falta de clareza quanto a como informar, por exemplo, as condições de armazenamento, e/ou os diluentes que podem ser usados para reconstituição/diluição de um dado medicamento. Com a uniformização sobre, por exemplo, a realização de estudos de estabilidade em uso e pós-reconstituição/diluição, é gerado um aumento no nível de informação para o cidadão;
- c) Rotina: não há diferenças na forma de obter um medicamento;
- d) Preços de bens e serviços: sabendo que existirá uma redução de custos relacionado à previsibilidade dos requerimentos legislativos, em contrapartida haverá um aumento de custos por conta da necessidade da realização de mais testes (maior espaço nas câmaras de estabilidade, aquisição de equipamentos e aumento de mão-de-obra qualificada). Um balanceamento nos custos é esperado de forma com que não haja um grande aumento no preço do medicamento para o cidadão;
- e) Risco sanitário: o efeito nos atributos de qualidade de um medicamento, durante seu tempo de uso, pode resultar tanto em nenhum dano quanto a danos catastróficos. Muitos testes importantes não são previstos na RE 01/05, portanto a inclusão dessas avaliações diminui a exposição da população à eventos danosos.

A somatória dos impactos resulta em impacto positivo para o cidadão em relação aos novos requerimentos.

A revisão da norma culminou na publicação da RDC nº 318 de 6 de novembro de 2019, a qual estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de IFAs e medicamentos, exceto biológicos. Sua publicação revogou a RE 01/05 e também a RDC 45/12, que tratava sobre a realização de estudos de estabilidade de IFAs. As principais diferenças entre os requerimentos da RDC 318/19 e da RE 01/05 serão abordadas neste trabalho.

4.3.1 Do que tange as disposições gerais

A Anvisa esclareceu vários pontos na nova legislação. O primeiro deles foi deixar mais claro a quais categorias de produtos se aplicava. Por ser um tópico bastante conhecido, as empresas nacionais tinham maior ciência de que a RE 01/05 não se aplicava a produtos biológicos, pois existe a RDC nº 50 DE 20 DE SETEMBRO DE 2011, porém não era um raciocínio lógico para as empresas multinacionais que não tinham representantes no Brasil. A RDC 318/19 trouxe um texto mais claro sobre a aplicabilidade da nova legislação, como mostra o Quadro 1, além de incorporar no escopo os IFAs.

Quadro 1: Comparação entre as disposições gerais da Resolução – RE nº 01 de 2005 e Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 318 de 2019.

	RE 01/05	RDC 318/19
Disposições Gerais	A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.	
	Guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos a fim de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade.	Esta Resolução estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), e de medicamentos novos, inovadores, genéricos, similares, dinamizados, específicos, de notificação simplificada, fitoterápicos e radiofármacos. Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica a produtos biológicos e aos insumos farmacêuticos ativos utilizados em sua fabricação.

4.3.2 Do que tange a definições

Como pode ser visto no Quadro 2, muitas definições importantes foram inseridas na norma para clarificar o entendimento técnico que antes era dúbio. Destaque para as definições de “Análise de Tendência”, “Estudo de Degradação Forçada”, “Estudo de Estabilidade em Uso”,

“Especificações de Estabilidade” e “Especificações de Liberação”, pois os termos não eram abordados na resolução antiga.

Quadro 2: Comparação entre as definições da Resolução – RE nº 01 de 2005 e Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 318 de 2019.

	RE 01/05	RDC 318/19
Definições	Lote	
	Lote em Escala Piloto	
		Agrupamento
		Análise de Tendência
		Condições de Armazenamento
		Embalagem
		Embalagem Impermeável
		Embalagem Multidose
		Embalagem Primária
		Embalagem Secundária
		Embalagem Semipermeável
		Envoltório Intermediário
		Especificações de Estabilidade
		Especificações de Liberação
		Estudo de Degradação Forçada
	Teste de Estabilidade	Estudo de Estabilidade
	Estudo de Estabilidade Acelerado	Estudo de Estabilidade Acelerado
	Estudo de Estabilidade de Acompanhamento	Estudo de Estabilidade Acompanhamento
	Estudo de Estabilidade de Longa Duração	Estudo de Estabilidade de Longa Duração
		Estudo de Estabilidade em Uso
		Estudo de Estabilidade Reduzido
		Estudo de Fotoestabilidade
		Fatores de Estabilidade do Produto
		Impureza
		Matrização
		Métodos Analíticos Indicativos de Estabilidade
		Prazo de Reteste do IFA
	Prazo de Validade	Prazo de Validade
		Protocolo de Estudo de Estabilidade
		Relatório de Estudo de Estabilidade

4.3.3 Do que tange a determinação do prazo de validade

Com a publicação da nova normativa, também foram alterados alguns critérios para determinação do prazo de validade provisório, conforme a comparação entre as normas no Quadro 3 e 4.

Quadro 3: Comparação entre as disposições sobre o prazo de validade da Resolução – RE nº 01 de 2005 e Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318 de 2019.

	RE 01/05	RDC 318/19
Sobre o Prazo de Validade	Registro: poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses <u>ou</u> relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de estabilidade de longa duração .	<p>Registro: para medicamento com novo IFA no país, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, estudos de estabilidade de longa duração em andamento, com resultados de no mínimo 12 meses, acompanhados de estudos de estabilidade acelerados concluídos.</p> <p>Registro: para medicamentos com IFA existente no país, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, estudos de estabilidade de longa duração em andamento, com resultados de no mínimo 6 meses, acompanhados de estudos de estabilidade acelerados concluídos.</p> <p>Pós-registro: para pós-registro de medicamento, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de IFA já existentes no Brasil, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, estudos de estabilidade de longa duração em andamento, com resultados de, no mínimo, 6 meses, acompanhados de estudos de estabilidade acelerados concluídos, salvo quando atos normativos específicos vigentes permitam a apresentação de para submissão da petição.</p>

	<p>Aprovação do prazo de validade provisório: 24 meses ou 12 meses de prazo de estabilidade provisório dependendo dos resultados dos testes obtidos nas análises dos estudos.</p> <p>Confirmação do prazo de validade definitivo: apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração de 24 meses de duração. O relatório de estabilidade deverá apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto.</p>	<p>O prazo de validade será determinado por estudos de estabilidade acelerados e de longa duração.</p> <p>Aprovação do prazo de validade provisório: será estabelecido a partir da análise estatística dos resultados apresentados e de dados históricos relevantes, limitado à adição de 12 meses.</p> <p>Quando mudanças significativas ocorrerem durante o período de 3 a 6 meses do estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será baseado na avaliação estatística dos dados disponíveis do estudo de estabilidade de longa duração.</p> <p>Confirmação do prazo de validade definitivo: o prazo de validade definitivo será dado somente após avaliação de Estudo de Estabilidade de Longa Duração concluído.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

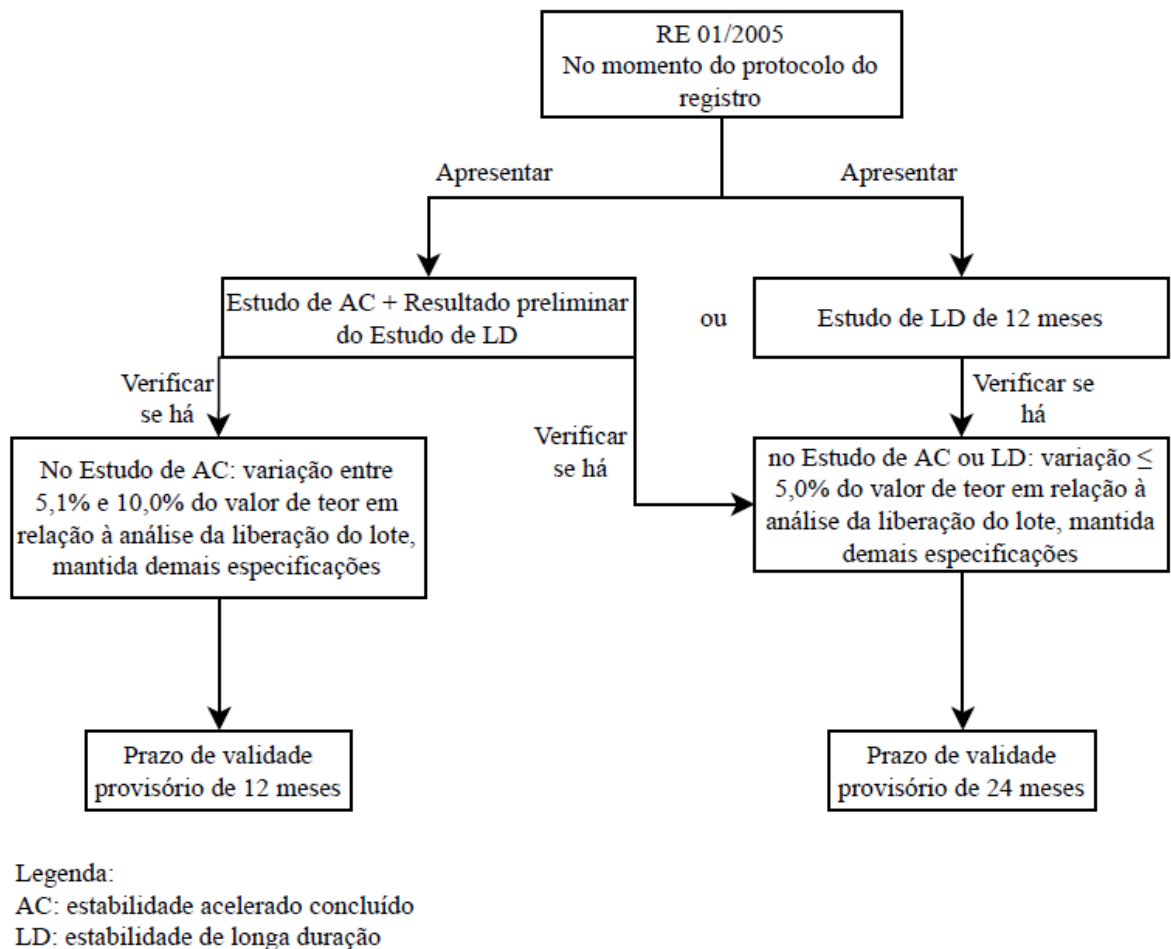
Quadro 4: Comparação entre os critérios para aprovação do prazo de validade provisório da Resolução – RE nº 01 de 2005 e Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 318 de 2019.

	RE 01/05	RDC 318/19
<p>Critérios para aprovação do prazo de validade provisório</p>	<p>Relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses deve apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.</p> <p>Caso as variações de doseamento estejam entre 5,1% e 10,0% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será de 12 meses.</p> <p>O doseamento no momento zero não pode ultrapassar as especificações do produto de acordo com farmacopéias reconhecidas pela Anvisa ou, na ausência de informação</p>	<p>Mudanças significativas para o relatório de estudo de estabilidade acelerado:</p> <p>I- perda de 5% no teor em relação ao valor inicial ou resultado fora da especificação para potência por método microbiológico ou imunológico, exceto medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico; II- qualquer resultado fora do limite especificado; III- dissolução com resultado fora do limite especificado para 12 unidades; IV- alterações significativas no perfil cromatográfico ou perda de 10% no teor do IFA para medicamentos que contenham IFA vegetal e opoterápico; ou V- perda de peso maior ou igual a 5% em 3 meses.</p>

	farmacopeica, com método validado de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Essas importantes mudanças em relação a determinação do prazo de validade faz com que as empresas tenham que redefinir a estratégia de um estudo de estabilidade, pois, além de alterar o prazo de validade provisório máximo, já não é mais possível apresentar o protocolo de estudo de longa duração para receber o prazo de validade provisório, isso significa que o estudo de estabilidade de longa duração deve começar pelo menos 6 meses antes da submissão de um processo que objetiva a estipulação ou alteração do prazo de validade, exemplificado nas Figura 2 e Figura 3.

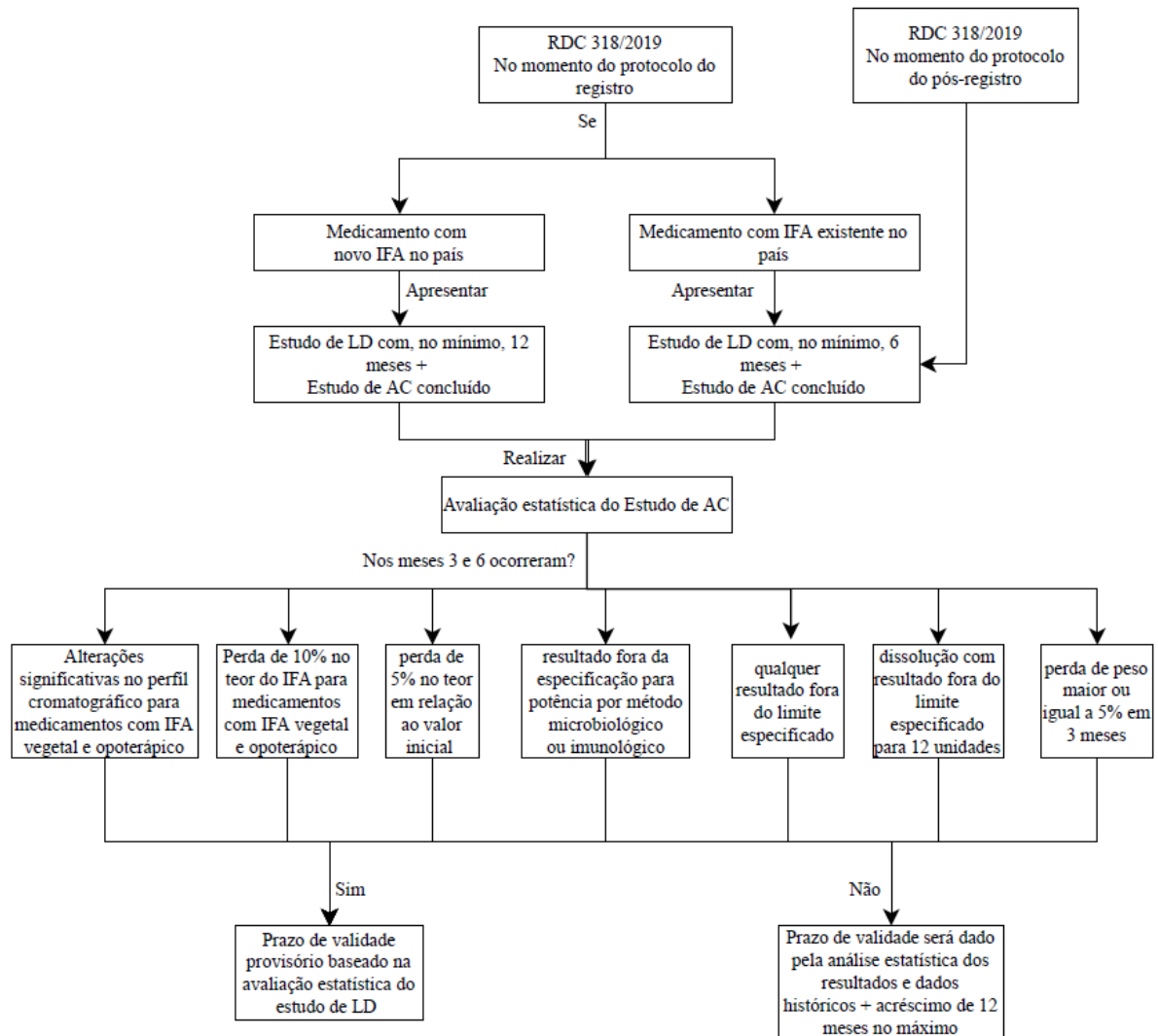
Figura 2: determinação do prazo de validade provisório de acordo com a Resolução – RE nº 01 de 2005.



Fonte: Própria autoria.

Durante a vigência da RE 01/05, as empresas tinham a opção de protocolar somente um estudo de longa duração com resultados de 12 meses, ou protocolar um estudo de estabilidade acelerado completo junto a um estudo de longa duração com os resultados preliminares (tempo 0 meses). Baseado na avaliação dos resultados, o prazo de validade era estipulado, sendo de 24 meses caso a variação do teor do ativo resultasse em $\leq 5,0\%$ em relação à análise de liberação do lote, mantendo as outras especificações. Caso a variação do teor do ativo resultasse entre 5,1% e 10,0%, mantendo demais especificações, o prazo de validade provisório seria de 12 meses.

Figura 3: determinação do prazo de validade provisório de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 318 de 2019.



Legenda:

AC: estabilidade acelerado concluído

LD: estabilidade de longa duração

Fonte: Própria autoria

Com a publicação da RDC 318/19, as empresas começaram a precisar sempre apresentar um estudo de estabilidade acelerado concluído (AC). À depender do IFA presente no medicamento, se este for novo no Brasil, deve ser apresentado, também, um estudo de estabilidade de longa duração (LD) com resultados de, no mínimo, 12 meses. Caso o IFA já exista no Brasil, o estudo

de longa duração deve ter resultados de, no mínimo, 6 meses. Se o resultado da análise do estudo de AC cumprir com todos os critérios relacionados na Figura 3, o prazo de validade provisório será baseado na análise estatística desses resultados, somados aos dados históricos do produto, com adição de, no máximo, 12 meses de prazo de validade em relação ao tempo do estudo de LD. Se o resultado da análise do estudo de AC não cumprir com um dos critérios relacionados, o prazo de validade provisório será baseado na análise estatística do estudo de LD.

4.3.3 Do que tange os estudos de estabilidade

Nas disposições gerais da RE 01/05 eram abordadas questões relacionadas aos requisitos técnicos e regulatórios, porém de forma bem ampla, sem muito aprofundamento sobre o que era necessário para realizar um estudo de estabilidade. Isso mudou na RDC 318/19, na qual é tratado, para cada tipo de estudo, os requisitos de forma específica, garantindo maior previsibilidade para as indústrias e garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos no mercado. Ademais, as informações comuns são dispostas no Capítulo V, que descreve sobre os aspectos gerais para realização de um estudo de estabilidade em medicamentos.

A RE 01/05 trazia, ainda, uma seção especificamente para tratar das informações sobre lotes dos estudos de estabilidade, outra sobre a frequência dos testes dentro do estudo de estabilidade. As informações sobre os lotes e das frequências dos testes estão melhor definidas na RDC 318/19, a qual as incorpora nas seções correspondentes aos estudos de estabilidade específicos.

Não havia a possibilidade de escolha sobre a utilização de embalagem primária ou secundária para realização de um estudo de estabilidade, durante a vigência da RE 01/05, uma vez que era disposto especificamente que o estudo deveria ser realizado com o medicamento em sua embalagem primária. Com a publicação da RDC 318/19, um pleito muito importante das indústrias multinacionais foi aceito: a possibilidade da realização do estudo de estabilidade com o medicamento em sua embalagem proposta para comercialização. Essa opção já era permitida pelo Guia Q1 do ICH. Quando se analisa o Guia 28/19, sobre Estudos de Estabilidade, disponibilizado pela Anvisa, pode-se notar que a possibilidade da utilização de embalagem secundária para realização do estudo de estabilidade não é tão simples. A empresa precisa de uma justificativa técnica robusta de que é necessária uma embalagem secundária para garantir a estabilidade.

Outra diferença importante entre o que preconiza cada legislação é em relação ao protocolo e relatório de um estudo de estabilidade. A Figura 4 e a Figura 5 mostram quais informações devem estar constantes no relatório de um estudo de estabilidade de acordo com a RE 01/05 e de acordo com a RDC 318/2019. A RE 01/05 não dispunha sobre o protocolo de um estudo de estabilidade, apenas sobre o relatório, enquanto, na RDC 318/19, são exigidas informações básicas do estudo, sendo elas:
















- 1) nome do medicamento e identificação do IFA por DCB, DCI e CAS;
- 2) testes a serem realizados e as especificações de estabilidade;
- 3) características dos lotes submetidos ao estudo:
 - a) nome e endereço do fabricante do medicamento;
 - b) processo de fabricação, quando houver mais de um;
 - c) tamanho do lote.
- 4) condições do estudo;
- 5) métodos analíticos indicativos de estabilidade utilizado para todos os testes; e
- 6) material de acondicionamento primário.

Figura 4: Informações obrigatórias no relatório de estudo de estabilidade durante vigência da Resolução – RE nº 01 de 2015.

RE 01/05	
+	Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária
+	Número do lote para cada lote envolvido no estudo
+	Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados
+	Aparência
+	Plano de estudo que contemple: material, métodos (desenho) e cronograma de testes
+	Data de início do estudo
+	Teor do princípio ativo e método analítico correspondente
+	Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente
+	Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária
+	Limites microbianos
+	Para formas farmacêuticas sólidas: dissolução e dureza
+	Para formas farmacêuticas líquidas e semissólidas: <ul style="list-style-type: none"> • pH; • sedimentação pós agitação em suspensões; • claridade em soluções; • separação de fase em emulsões e cremes; • perda de peso em produtos de base aquosa.

Fonte: Própria autoria

Figura 5: Informações obrigatórias no relatório de estudo de estabilidade durante vigência da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318 de 2019.

RDC 318/19	
	Todas as informações presentes no protocolo do estudo
	Data de fabricação do lote
	Apresentação
	Lote do IFA utilizado
	Data de fabricação do IFA utilizado
	Nome e endereço do fabricante do IFA utilizado
	Lote do produto a granel, quando aplicável
	Lote do produto intermediário, quando aplicável
	Número e tamanho do lote do produto acabado
	Data de início do estudo (dia/mês/ano)
	Frequência dos testes
	Processo de produção, em caso de haver mais de um processo produtivo aprovado
	Resultados dos testes
	Avaliação estatística dos resultados, se aplicável
	<p>Conclusão, que deverá apresentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abordagem sobre como a qualidade do medicamento varia ao longo do tempo, em razão da influência das condições dos estudos realizados; • sugestão do Prazo de Validade do produto; • recomendação sobre as condições de seu armazenamento.

Fonte: Própria autoria

As empresas devem prestar atenção nas novas informações necessárias de serem apresentadas no relatório de um estudo de estabilidade, como data de início do estudo no formato DD/MM/AAAA, processo produto quando houver mais de um processo de produção e a avaliação estatística dos resultados.

4.3.3.1 Do que tange o estudo de estabilidade acelerado

Um dos parâmetros alterados pela publicação da nova normativa é a perda de peso para medicamentos de forma farmacêutica com base aquosa. A RE 01/05 já dispunha sobre a necessidade de ter, na especificação, o referido teste, e as indústrias seguiam o capítulo 6.2.3.4 RECIPIENTES DE DOSE MÚLTIPLA E DE DOSE UNITÁRIA PARA LÍQUIDOS da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019b) em relação aos procedimentos para realização do teste de perda de água para recipientes de dose múltipla ou unitária para líquidos, pois, na RE 01/05, não havia descrita a informação. Na FB pede-se que a embalagem seja preenchida inteiramente com água e o critério de aceitação do teste, para embalagens de dose unitária, é de perda de peso de água de 2,5% ao ano e não exceder a 5,0% no período de 2 anos.

A RDC 318/19 trouxe uma abordagem diferente em relação ao teste de perda de peso. Na norma é descrita a necessidade de realizar o teste com o produto acabado (medicamento) durante o estudo de estabilidade acelerado, estipulando a especificação de perda de peso de até 5% em 3 meses. Caso o valor seja maior que 5% em 3 meses, a alteração é considerada significativa, levando a decisão do prazo de validade provisório para a análise estatística dos dados do estudo de longa duração. A especificação constante no Guia nº 28/19 sobre Estudos de Estabilidade, ainda em discussão com o setor regulado, publicado pela Anvisa junto com a referida RDC, é de 2,5% ao ano.

A RE 01/05 trazia a não necessidade de realizar os testes em todos os tempos do estudo de estabilidade acelerado, exigindo, apenas, que doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável) fossem testados 3 vezes. Para as demais provas as avaliações poderiam acontecer no mês 0 e 6.

Em relação a quantidade de lotes, a nova RDC 318/2019 dispõe que devem ser consultadas as legislações de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos para identificação de quantos lotes devem ser colocados dentro de um estudo de estabilidade acelerado.

A frequência dos testes na RDC 318/19 mudou, tornando-se necessário a realização de todas as avaliações em todos os 3 tempos do estudo de estabilidade acelerado.

4.3.3.2. Do que tange o estudo de estabilidade de longa duração

No texto da RE 01/05 não era descrita a necessidade de ser realizado o teste de perda de peso durante o estudo de estabilidade de longa duração, porém, na RE 01/05 comentada pela Anvisa (Resolução 01/05 com os comentários da própria Agência de modo a orientar as empresas sobre as informações descritas na normativa) há a descrição da especificação de, no máximo, 10% no fim do prazo de validade.

A RDC 318/19 em si também não dispõe sobre a necessidade de realizar esse teste durante o estudo de estabilidade de longa duração, já o Guia 28/19 coloca essa necessidade, pedindo até o fim do prazo de validade do produto, portanto dentro do estudo de longa duração, e ainda, estipula a exigência de não exceder a 5,0% durante todo o prazo de validade.

Como o Guia 28/19 ainda está em discussão, o setor regulado pediu a revisão da especificação para o estudo de longa duração e do procedimento do teste, já que os guias internacionais, por exemplo o ICH Q1A, estipulam um critério de aceitação só para o estudo de estabilidade acelerado e a necessidade do teste no estudo de longa duração, sem relacionar uma especificação de limite, e ainda, não descreve como deve ser executado o teste, deixando a critério da empresa decidir o método interno.

A RE 01/05 trazia, assim como para o estudo de estabilidade acelerado, a não necessidade de realizar alguns dos testes em todos os tempos do estudo de LD, exigindo, apenas, que doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável) fossem testados 7 vezes (mês 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24). Para as demais provas as avaliações poderiam acontecer no mês 0 e 24.

Do mesmo modo como para o estudo de estabilidade acelerado, a RDC 318/19 aumentou a frequência da realização de alguns testes, criando a necessidade de serem realizados, em todos os meses do estudo, os testes: aspecto; teor; quantificação de produtos de degradação; dissolução ou teste de desempenho do produto, a depender da forma farmacêutica; pH; quantificação de antimicrobianos e antioxidantes.

Em relação a quantidade de lotes, a nova RDC 318/2019 dispõe que devem ser consultadas as legislações de registro e pós-registro de medicamentos sintéticos para identificação de quantos lotes devem ser colocados dentro de um estudo de estabilidade de longa duração.

Quando necessário, a avaliação estatística dos estudos de estabilidade de longa duração deve ser realizada de modo a indicar prazo de validade provisório e para assegurar que o prazo de validade seja aplicável para todos os lotes fabricados em condições semelhantes.

4.3.3.3 Do que tange o estudo de estabilidade de acompanhamento

A RE 01/05 preconizava que, para produtos importados, a granel ou em embalagem primária, os estudos de estabilidade de acompanhamento deveriam ser realizados em solo brasileiro de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução. A amostragem devia seguir os parâmetros descritos:

- Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano.
- Um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano.

Para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderia ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentasse o maior número de lotes produzidos ao ano.

A RDC 318/19 excluiu a necessidade da realização do estudo de estabilidade de acompanhamento no território nacional, permitindo que seja feita no exterior, se controlada as condições de armazenamento. No Guia 28/19 é disposto que, para seleção dos lotes que serão utilizados no estudo de estabilidade de acompanhamento de medicamentos, é importante considerar o lote que demande maior período de tempo para a conclusão de sua fabricação. Ou seja, devem ser selecionados lotes com maior tempo de estocagem do intermediário ou granel para verificar se há impacto no prazo de validade determinado para o produto terminado. O Estudo de Estabilidade de Acompanhamento deve ser realizado conforme previsto em Resolução que trata sobre as Boas Práticas de Fabricação.

4.3.3.4 Do que tange o estudo de fotoestabilidade

A RE 01/05 guiava a empresa a seguir recomendação técnica disponível no portal da Anvisa quando fosse necessário realizar tal estudo para comprovação da fotoestabilidade e, se não fosse, a empresa deveria enviar uma justificativa técnica com evidência científica de que os ativos não sofriam degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permitiam a passagem de luz. No Guia de estudo de fotoestabilidade (Agência..., 2020d) era recomendado o teste com o produto exposto e com o produto em sua embalagem primária, sendo possível a justificativa de não execução do estudo quando a embalagem primária fosse completamente fotoprotetora (por exemplo embalagem de tubo de alumínio). A comprovação poderia ser oriunda de um levantamento bibliográfico. Em relação a seleção dos lotes, primeiramente 3 diferentes lotes deveriam ser selecionados para estudo de fotoestabilidade, e, para análise posterior, um lote.

O disposto na RDC 318/19 deixa claro a necessidade de sempre realizar um estudo de fotoestabilidade. Ainda, torna obrigatório a realização do estudo primeiro com o produto exposto e, somente quando haja resultados fora da especificação que é permitido realizar o teste com a embalagem primária proposta para o produto comercializado. Se ainda houver resultado fora da especificação, uma segunda embalagem poderá ser utilizada, que no caso será a embalagem secundária do medicamento. Em relação a seleção dos lotes, para registro ou inclusão de novas concentrações ou formas farmacêuticas, deve ser realizado em 1 lote que tenha a mesma fórmula e que simule o processo de produção que se deseje implementar. Caso os resultados da análise desse lote não sejam conclusivos, deve-se então realizar a análise em mais 2 lotes. Para as mudanças pós-registros, o estudo pode ser realizado em apenas 1 lote.

4.3.3.5 Do que tange o estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição

No que diz respeito à estabilidade após a reconstituição ou diluição, a RE nº 01/2005 já requeria a apresentação de informações iniciais e finais que comprovassem o período de utilização pelo qual o produto mantinha a sua estabilidade após tais procedimentos, mas não era especificado como deveria ser realizado esses estudos de estabilidade e nem o que deveria ser avaliado. Na RE 01/05 comentada, a Anvisa coloca dois exemplos de testes necessários, o de teor e o microbiológico, sendo realizados após a reconstituição ou diluição no início e no final do período de utilização do medicamento.

Os requerimentos e a forma de condução do estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição foi colocado com maior clareza na RDC 318/19, além de alterar e acrescentar outras exigências ao setor regulado. A Figura 6 compara as duas normativas em relação aos requerimentos para realização do estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição.

Figura 6: comparação dos requerimentos para o estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição durante a vigência da Resolução – RE nº 01 de 2015 e da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 318 de 2019.

Estudo de Estabilidade Pós-Reconstituição ou Diluição		
	Vigência RE 01/05	Vigência RDC 318/19
Frequência	<u>Estudo de estabilidade nos períodos:</u> 1) Logo após reconstituição 2) No momento final da utilização	<u>Dentro do Estudo de LD nos períodos:</u> 1) Mês 0 do Estudo de LD 2) Último mês do Estudo de LD 2.1) Se Estudo de LD em andamento for submetido, realizar no último mês disponível e no último mês do estudo finalizado <u>Teste nos momentos:</u> 1) Logo após reconstituição 2) No momento final da utilização Pode haver isenção da necessidade de realização do estudo quando o produto for para uso imediato e a embalagem não for multidoso
Condições e lotes	1) Nas condições de armazenamento determinadas para o produto 2) Mesmo diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico 2.1) Caso haja mais de um diluente, realizar com o qual apresenta maior impacto para a estabilidade 3) Não comenta sobre os lotes	1) Dentro do Estudo de LD 2) Deve ser conduzido por meio da utilização de todos os diluentes especificados na bula 3) Comprovação de que o medicamento reconstituído ou diluído é estável frente exposição à luz, nas condições de uso 4) 2 lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no registro e 1 lote em mudanças pós-registro
Testes	Não especifica quais testes realizar, porém prevê os exemplos: 1) Teor 2) Microbiológico	Todos os testes especificados para o Estudo de LD devem ser realizados no estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição

Legenda:

LD: Estabilidade de Longa Duração

Fonte: Própria autoria

4.3.3.6 Do que tange o estudo de estabilidade em uso

O estudo de estabilidade em uso não era abordado na RE 01/05. A única norma que tratava do assunto antes da publicação da RDC 318/19 era a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 50 de 20 de setembro de 2011, referente a produtos biológicos (FACCI et al., 2020). Esse

estudo possui a finalidade de identificar se o medicamento mantém sua estabilidade após abertura e reaberturas da embalagem primária multidoso (FACCI et al., 2020). A nova norma dispõe requerimentos parecidos aos preconizados para o estudo de estabilidade pós-reconstituição no que se diz respeito aos tempos, lotes e testes indicados para análise da estabilidade em uso. A Figura 7 mostra os requerimentos para a realização de um estudo de estabilidade em uso.

Figura 7: requerimentos para o estudo de estabilidade em uso de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318 de 2019.

Estudo de Estabilidade em Uso	
Frequência	Vigência RDC 318/19
	<p><u>Dentro do Estudo de LD nos períodos:</u></p> <p>1) Mês 0 do Estudo de LD</p> <p>2) Último mês do Estudo de LD</p> <p>2.1) Se Estudo de LD em andamento for submetido, realizar no último mês disponível e no último mês do estudo finalizado</p> <p><u>Teste nos momentos:</u></p> <p>1) Antes ou logo após a abertura da embalagem primária</p> <p>2) No momento final do prazo de uso</p>
Condições e lotes	<p>1) Dentro do Estudo de LD</p> <p>2) Caso o medicamento tenha posologia definida, comprovar a estabilidade pelo tempo máximo de duração do tratamento, considerada a menor posologia</p> <p>2.1) Caso não haja posologia mínima, uma das três opções seguintes deve ser considerada:</p> <p>2.1.1) Até o final do prazo de validade para o produto fechado;</p> <p>2.1.2) Até que haja reprovação em algum teste; ou</p> <p>2.1.3) Até o prazo de validade preestabelecido após aberto (em resultado de estudos anteriores)</p> <p>3) 2 lotes dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração submetidos no registro e 1 lote em mudanças pós-registro</p>
Testes	Todos os testes especificados para o Estudo de LD devem ser realizados no estudo de estabilidade pós-reconstituição ou diluição

Legenda:

LD: Estabilidade de Longa Duração

4.3.3.7 Do que tange o estudo de degradação forçada

A RE 01/05 não tratava sobre o estudo de degradação forçada, porém, desde 2013 a Anvisa requisitava esse estudo. Hoje, a norma vigente que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos classificados como novos, genéricos e similares é a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 53, de 4 de dezembro de 2015, que vigora com alterações previstas pela RDC n°171/17.

Por mais que a antiga legislação sobre estabilidade não dispunha sobre o estudo de degradação forçada, as empresas seguiam a RDC 53/15 para proceder com o estudo e classificar os compostos de degradação (DA COSTA et al., 2018) de acordo com o Quadro 5:

Quadro 5: classificação dos compostos de degradação de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 53 de 2015

	Dose máxima diária do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA)	Limites em % do IFA ou quantidade de administração diária (ATD) do produto de degradação
Limites de Notificação	≤1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação	<1mg	1,0% ou 5µg ATD, o que for menor
	1mg-10mg	0,5% ou 20µg ATD, o que for menor
	>10mg-2g	0,2% ou 2mg ATD, o que for menor
	> 2g	0,10%
Limites de Qualificação	<10mg	1,0% ou 50µg ATD, o que for menor

	10 mg-100mg	0,5% ou 200µg ATD, o que for menor
	>100 mg - 2g	0,2% ou 3mg ATD, o que for menor
	>2g	0,15%

Os produtos de degradação que atingirem o limite de notificação devem ser reportados no estudo de estabilidade e incluídos no limite de impurezas totais.

Os que atingirem o limite de identificação necessitam ter sua estrutura química identificada e realizada a quantificação individual. Caso identificado, por meio da estrutura química e apresentar potencial tóxico, deverá ser conduzido um estudo de perfil de segurança do composto.

Para os que atingirem o limite de qualificação deve ser procedido um estudo de perfil de segurança da impureza.

O Art. 40º da RDC 318/19 dispõe a necessidade das empresas seguirem a norma que dispõe sobre a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação (atualmente é a RDC nº 53/15). Portanto não foi alterado o requerimento em relação ao procedimento para realização de um estudo de degradação forçada, porém a presença deste item na legislação sobre estabilidade facilita a previsibilidade das empresas sobre a necessidade de realização e informação dentro do estudo de estabilidade.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atualização legislativa é extremamente importante para garantir que os corretos requerimentos sejam aplicados às indústrias farmacêuticas, levando em consideração o atual cenário de produção e comercialização de medicamentos. Ainda, a harmonização internacional destes requerimentos possibilita uma redução extremamente considerável em relação ao retrabalho das empresas para se adequar à normas específicas de cada região, trazendo redução no custo dos medicamentos, celeridade na incorporação de novos produtos farmacêuticos nos diversos mercados mundiais e imersão das indústrias nacionais no mercado global.

O trabalho que a Anvisa realiza para cada vez mais ser uma Agência formadora de opinião é fundamental para que os guias mundiais estejam de acordo com as necessidades do Brasil, permitindo a garantia de cada vez mais segurança e eficácia para a população brasileira.

Esta nova regulamentação traz impacto para as indústrias, no que se diz respeito ao aumento do rigor técnico relacionado aos estudos de estabilidade e necessidade de investimento financeiro para se adequar a norma, porém provê maior previsibilidade dos requerimentos necessários a serem cumpridos nos estudos de estabilidade, facilitando o registro dos produtos farmacêuticos. Para a população, o impacto é positivo pela maior garantia de um produto eficaz e seguro durante todo o prazo de validade estipulado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, Paula et al. **Maintaining momentum in Brazil's pharmaceutical market, 2015.**

Acesso em: 22/07/2020. Disponível em: <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/maintaining-momentum-in-brazils-pharmaceutical-market>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. O que devemos saber sobre os

medicamentos, 2010. Acesso em: 15/06/2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2501339/O+que+devemos+saber+sobre+medicamentos/f462f5a1-53b1-4247-9116-a6bcd59cae6c>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia nº28, de 11 de novembro

de 2019a. Guia de Estudos de Estabilidade, 2019. Acesso em: 08/03/2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/GUIA_E~1.PDF/baf3a685-fb91-474f-ae3f-4a6b506bd78e

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Institucional, 2020a. Acesso em

20/04/2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/institucional>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Termo de Abertura de Processo

nº 16 de 18/03/2020. Critérios e procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus, 2020b. Acesso em: 03/09/2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar-etapa/416095>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Relatório de Mapeamento de

Impactos – REMAI. Revisão de RE nº 01/2005 - guia de realização de estudos de estabilidade de medicamentos, 2016. Acesso em: 07/03/2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/4917177/25351.328191_2012-64+-Estudos+de+estabilidade+de+medicamentos.pdf/36ec7f75-ec74-4a5a-b31e-9bbdb87af71

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Painel de Gestão de Estoque Regulatório, 2020c. Acesso em: 09/03/2020. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoibWVudC00NmU5LWlxOTctMTFjYzBIYzNkZjEzIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Justificativa da Consulta Pública nº 453 de 2017. Estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências, 2017. Acesso em: 08/05/2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar-etapa/364652>>

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de estudo de fotoestabilidade, 2020d. Acesso em: 24/08/2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/353599/fotoestabilidade.pdf/bbed55ae-7671-4401-a0f6-741360cf22e9>>

ARAUJO, Ana Carolina Moreira Marino. **Webinar Anvisa: Diálogos Regulatórios Internacionais ICH 25-05-2020.** [Seminário concedido pela] ANVISA, 25 de maio de 2020. Acesso em: 30/07/2020. Disponível em: <<https://bit.ly/2S4oZnh>>

BASTOS, ALESSANDRA. **A Anvisa no ICH – As principais conquistas.** [Entrevista concedida ao] ICTQ, 28 de maio de 2020. Acesso em: 30/06/2020. Disponível em: <<https://www.ictq.com.br/assuntos-regulatorios/1666-conheca-a-farmaceutica-que-protagonizou-inclusao-da-anvisa-em-comite-do-ich>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº318, de 06 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.** Brasília: Diário Oficial da União, 2019a.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde.** – Brasília : CONASS, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº53, de 04 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e**

semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2015.

BRASIL. Congresso Nacional. **Lei nº8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondente e dá outras providências.** Brasília: Diário Oficial da União, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº348, de 17 de março de 2020. Define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para tratamento de petições de registro de medicamentos, produtos biológicos e produtos para diagnóstico in vitro e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus.** Brasília: Diário Oficial da União, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira. 6 ed.** Brasília, 2019b. Acesso em: 02/09/2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>>

CARSTENSEN, Jens T.; RHODES, Christopher T. **Drug Stability - Principles and Practices.** s.l. : CRC Press, v. 107, 2000.

CHIORO, Arthur. **ONU registra aumento da expectativa de vida no Brasil**, 2014. Acesso em: 05/07/2020. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/570-destaques/34202-onu-registra-aumento-da-expectativa-de-vida-no-brasil>>

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Farmácias de elite, 2016. Acesso em 10/09/2020. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=3879>>

DA COSTA, Gabriel Nunes et al. **Diretrizes para elaboração de um protocolo e relatório de estudo de degradação forçada de medicamentos de acordo com a RDC 53/2015.** Infarma – Ciências Farmacêuticas, v. 30, n. 3, p. 194, 2018. Acesso em: 09/09/2020. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2307>>

FACCI, Julia et al. **Evolução da legislação e das técnicas analíticas aplicadas a estudos de estabilidade de insumos e produtos farmacêuticos.** Quím. Nova, São Paulo, v. 43, n. 7, p. 959-973, 2020. Acesso em: 10/09/2020. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422020000700959&lng=en&nrm=iso>. Epub Aug 21, 2020. <<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170565>>

HUYNH-BA, Kim; SASSI, Alessandra Beumer. **ANVISA: an introduction to a new regulatory agency with many challenges**. AAPS Open 4, 9, 2018. Acesso em: 25/04/2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s41120-018-0029-x>>

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION. Process of Harmonisation, 2020a. Acesso em 12/07/2020. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/process-harmonisation>>

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION. History, 2020b. Acesso em 13/07/2020. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/history>>

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION. Rules of Procedure of the Assembly, 2019. Acesso em 10/08/2020. Disponível em: <https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/AssemblyRoP_Aproved_v8-0_2019_1119_0.pdf>

LICHTENBERG, Frank R. **The impact of new drug launches on longevity: evidence from longitudinal, disease-level data from 52 countries, 1982-2001**. International journal of health care finance and economics, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 47–73, 2005. Acesso em: 10/07/2020. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com.ez69.periodicos.capes.gov.br/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=15714263&lang=pt-br&site=ehost-live>>

NISHIDA, Adriana Liti et al. **Regulação da indústria farmacêutica no Brasil e seus desdobramentos sobre a pauta de exportações e importações no Brasil entre 1997 e 2014**, 2017. Acesso em 12/09/2020. Disponível em: <<https://www.revistaespacios.com/a17v38n19/a17v38n19p15.pdf>>

PEREIRA, Patrícia Oliveira. **Análise da atuação internacional da ANVISA na perspectiva de seu corpo técnico e gerencial**. 2014. xiv,154 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014. Acesso em: 19/07/2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/gestao-do-estoque-regulatorio>>

UNITED NATION, DESA. Population division. World Population Prospects, 2019. Acesso em: 25/05/2020. Disponível em: <<http://population.un.org/wpp/>>

VASCONCELOS, Daniela Moulin Maciel de et al. **Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação.** Ciência & Saúde Coletiva [online]. v. 22, n. 8, pp. 2609-2614, 2017. Acesso em 05/09/2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.02432017>>. ISSN 1678-4561.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Stability Studies in a Global Environment. Geneva, 2004. Acesso em: 17/08/2020. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS05_146Stabilitywithcomments.pdf?ua=1>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Annex 2 to WHO Technical Report Series, No. 953: Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products – Table 2, 2015. Acesso em: 17/08/2020. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/StabilityConditionsTable2UpdatedMarch2015.pdf?ua=1>